

**PCT**世界知识产权组织  
国际局

按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

(51) 国际专利分类号 <sup>6</sup> : A61K 35/78		A1	(11) 国际公布号: WO97/25054
			(43) 国际公布日: 1997年7月17日 (17.07.97)
(21) 国际申请号: PCT/CN97/00001		(81) 指定国: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO专利(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG)	
(22) 国际申请日: 1997年1月8日 (08.01.97)		本国际公布: 包括国际检索报告。	
(30) 优先权: 96100031.7 1996年1月9日 (09.01.96) CN			
(71) (72) 申请人及发明人: 李宏 (LI, Hong) (CN/CN); 中国广东省深圳市银湖路口南方制药厂 34#-102, 邮政编码: 518029, Guangdong (CN)。			
(72) 发明人: 及			
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 武乐亭 (WU, Le-tung) (CN/CN); 中国河南省郑州市二七区防疫站, 邮政编码: 450000, Henan (CN)。			
(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门外大街1号, 邮政编码: 100860, Beijing (CN)。			
(54) Title: AN ANTIBACTERIAL OR ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PREPARATION			
(54) 发明名称: 抗菌抗病毒药物组合物及其制备方法			
(57) Abstract			
<p>An antibacterial or antiviral pharmaceutical composition and preparation thereof are disclosed. The composition comprises the active components which are respectively extracted from the roots of <i>Scutellaria baicalensis</i>, the fructus and the leaves of <i>Forsythia suspensa</i>, if necessary, and the flower buds and the leaves of <i>Lonicera japonica</i>, and a conventional pharmaceutical excipient. During the preparing process the attention is paid to the tannin and blood-dissolving saponin are removed and the active component unstable to acids and alkalis is protected. Therefore, the composition has advantages including high purity, small dosage, good potency and little irritation. It can be formulated in the various dosage forms by simple method and be suitable for industrial production.</p>			

WO97/25054

PCT/CN97/00001

**(57) 摘要**

公开了一种抗菌抗病毒药物组合物及其制备方法。该组合物含有从黄芩根、连翘果实或连翘叶、以及需要的话，从金银花花蕾或金银花叶中提取的活性成分，和药学上常规的赋形剂。制备方法中注意除去了鞣质和溶血性皂甙，并注意保护对酸、碱不稳定的活性成分。因此，所述组合物具有纯度高、剂量小、药效好、刺激性小的优点，能制成各种剂型，方法简单，宜于工业化生产。

**以下 内 容 仅 供 参 考**

在按照PCT所公布的国际申请小册子首页上所采用的PCT成员国国家代码如下：

AL 阿尔巴尼亚	CM 喀麦隆	IS 冰岛	MG 马达加斯加	SI 斯洛文尼亚
AM 亚美尼亚	CN 中国	IT 意大利	MK 前南斯拉夫马其顿共和国	SK 斯洛伐克
AT 奥地利	CU 古巴	JP 日本	ML 马里	SL 塞拉利昂
AU 澳大利亚	CZ 捷克共和国	KE 肯尼亚	MN 蒙古	SN 塞内加尔
AZ 阿塞拜疆	DE 德国	KG 吉尔吉斯斯坦	MR 毛里塔尼亚	SZ 斯威士兰
BA 波斯尼亚-黑塞哥维那	DK 丹麦	KP 朝鲜民主主义人民共和国	MW 马拉维	TD 乍得
BB 巴巴多斯	EE 爱沙尼亚	KR 韩国	MX 墨西哥	TG 多哥
BE 比利时	ES 西班牙	KZ 哈萨克斯坦	NE 尼日尔	TJ 塔吉克斯坦
BF 布基纳法索	FI 芬兰	LC 圣卢西亚	NL 荷兰	TM 土库曼斯坦
BG 保加利亚	FR 法国	LI 列支敦士登	NO 挪威	TR 土耳其
BJ 贝宁	GA 加蓬	LK 斯里兰卡	NZ 新西兰	TT 特立尼达和多巴哥
BR 巴西	GB 英国	LH 利比里亚	PL 波兰	UA 乌克兰
BY 白俄罗斯	GE 格鲁吉亚	LS 莱索托	PT 葡萄牙	UG 乌干达
CA 加拿大	GH 加纳	LT 立陶宛	RO 罗马尼亚	US 美国
CF 中非共和国	GN 几内亚	LU 卢森堡	RU 俄罗斯联邦	UZ 乌兹别克斯坦
CG 刚果	GR 希腊	LV 拉脱维亚	SD 苏丹	VN 越南
CH 瑞士	HU 匈牙利	MC 摩纳哥	SE 瑞典	YU 南斯拉夫
CI 科特迪瓦	IE 爱尔兰	MD 莫尔多瓦	SG 新加坡	ZW 津巴布韦
	IL 以色列			

WO 97/25054

CT/CN97/00001

## 抗菌抗病毒药物组合物及其制备方法

### 发明领域

本发明涉及药物组合物及其制备方法。更具体地说，本发明涉及抗菌抗病毒药物组合物及其制备方法。

### 发明背景

现有的中成药制剂多以传统的方法制备，成品杂质多，剂量大，生物利用度低，而且不清楚有效成分是什么，更无法控制其有效成分含量及内在质量，致使我国许多历史悠久，疗效确切，使用广泛，国内知名度很高的中成药制剂得不到国际社会的认可，使用范围仅限于中国、日本及东南亚部分地区；如三九胃泰冲剂，虽然通过了美国FDA的批准，进入了美国市场，但仅是以保健食品的形式获得批准的，国际上不承认这些中成药是药品。又如，由黄芩、金银花、连翘组成，用于治疗上呼吸道感染、具有抗菌抗病毒作用的双黄连制剂，其中，双黄连粉针剂制备工艺已获中国专利，发明专利号为891036-8，但由于该以中药原材料进行粗加工制成注射剂，杂质多，纯度低，颜色深，注射疼痛，有过敏反应；而且金银花、连翘中含有溶血性皂甙和鞣质，该工艺难以将其除去；同时，由于处方中主要有效成分在酸碱条件下极不稳定，而该工艺采用酸碱处理时并未注意给予保护，致使有效成分大部分被破坏。

本发明的目的在于克服上述缺点，提供一种疗效好、剂量小、纯度高、刺激性小的抗菌抗病毒药物组合物并提供其制备方法。

### 发明详述

本发明提供的抗菌抗病毒药物组合物含有0.02-98.18%从黄芩中提取的黄芩总甙，0.02-98.18%从连翘或连翘叶中提取的连翘总甙以及选择性地含有赋形剂。本发明的另一实施方案中，药物组合物还含有0.40-88.10%从金银花或金银花叶中提取的金银花总有机酸。

本发明的药物组合物中所用赋形剂是药学上常规的赋形剂，例如司盘85、油酸乙酯、二氯二氧甲烷、混合脂肪酸甘油酯(34型)、环糊精、糖粉、薄荷脑、冰片、硬脂酸镁、丙烯酸树脂、甜菊甙等等。本发明药物组合物可根据具体情况按常规制备技术制成各种剂型，例如气雾

WO 97/25054

PCT/CN97/00001

剂、栓剂、含片、胶囊剂、颗粒剂、水针剂、粉针剂等等。

黄芩中除含有黄芩甙外尚含有黄芩素、汉黄芩甙等黄酮类成分，由于黄芩甙含量最高且药理作用明确，故以黄芩甙为指标提取黄芩总甙，并用紫外分光光度法等常规分析方法测定含量，黄芩总甙中黄芩甙含量>70%；制备注射剂时，黄芩总甙中黄芩甙含量>86%；

连翘中除含有连翘酯甙外尚含有皂甙、鞣质、挥发油、连翘酚等成分，制备注射剂时需将溶血性皂甙、鞣质除去。由于连翘酯甙含量最高且药理作用明确，故以连翘酯甙为指标提取连翘总甙，并用紫外分光光度法等常规分析方法测定含量，连翘总甙中连翘酯甙含量应>10%；制备注射剂时连翘总甙中不含鞣质及溶血性皂甙，含连翘酯甙>25%。

金银花中除含有绿原酸外尚含有二咖啡酰奎宁酸、咖啡酸等有机酸及黄酮、皂甙、鞣质等成分，按照本发明所述的提取方法，上述成分均可提出；制备注射剂时需将鞣质及溶血性皂甙除去；由于绿原酸含量最高且为抗菌主要有效成分，故以绿原酸为指标提取金银花总有机酸，并用紫外分光光度法等常规分析方法测定含量，金银花总有机酸中绿原酸含量应>10%；制备注射剂时金银花总有机酸中不含鞣质及溶血性皂甙，含绿原酸>25%。

上述活性成分（例如黄芩总甙、连翘总甙、金银花总有机酸）与赋形剂组合即得本发明的药物组合物。

本发明的制备药物组合物的方法通过除去连翘、金银花中存在的皂甙（造成溶血的原因）和鞣质（造成疼痛的原因），可使本发明的药物组合物具有疗效好、剂量小、纯度高、刺激性小的优点。具体地说，本发明的制备方法包括下列步骤：

（i）制备活性成分：

（a）制备黄芩总甙：按常规方法从黄芩制备口服用的黄芩总甙或黄芩甙；或再将所得黄芩总甙或黄芩甙在无菌条件下用注射用水混悬，调 pH7.0-8.0，过滤、浓缩、干燥；或将浓缩液倾入乙醇中使沉淀，将沉淀干燥，即得注射用黄芩总甙或黄芩甙；

（b）制备连翘总甙：

取连翘或连翘叶，按常规方法提取，浓缩后用正丁醇等有机溶剂萃

WO 97/25054

CT/CN97/00001

取, 经常规处理得口服剂、气雾剂、栓剂等用连翘总甙; 将上述连翘总甙用水溶解, 滴加 1 - 15 % 明胶液、蛋清液或其它沉淀剂使鞣质沉淀完全, 静置, 过滤, 滤液滴加饱和的胆甾醇乙醇液或其它沉淀剂使皂甙沉淀完全, 经常规处理, 即得精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙;

或者, 取连翘或连翘叶, 按常规方法提取, 提取液用聚酰胺、大孔吸附树脂、硅胶等吸附剂吸附, 洗去杂质后, 用水、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等溶剂洗脱, 即得除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙或连翘酯甙; 需要的话, (ii) 将上述活性成分与赋形剂混合。

在本发明制备方法的另一实施方案中, 上述步骤 (i) 中还包括:

(c) 制备金银花总有机酸:

取金银花或叶, 按常规方法提取, 浓缩后用正丁醇等有机溶剂萃取, 即得口服制剂、气雾剂、栓剂用原料; 上述正丁醇萃取液用碳酸氢钠-磷酸氢钠或 pH7.0-8.0 的缓冲液萃取, 萃取液调 pH5.0-7.0, 滴加 1 - 15 % 的明胶液、蛋清液或其它沉淀剂使鞣质沉淀完全, 经常规处理, 即得除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸;

或者, 取金银花或叶, 按常规方法提取, 提取液用聚酰胺、大孔吸附树脂、硅胶等吸附剂吸附, 洗去杂质后, 用水、碱水、乙醇、丙酮等溶剂洗脱, 即得除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸。

现通过下面的非限定性实施例进一步阐述本发明。

实施例

实施例 1 制备黄芩总甙

取黄芩饮片 1000g, 加 10 倍量水煎煮 2 次, 合并煎出液, 过滤, 滤液待温度降至 40 °C 时, 滴加浓盐酸调 pH1.0, 静置使沉淀, 弃去五分之四的上清液, 加 5 倍量蒸馏水使混悬, 滴加 40 % 的氢氧化钠溶液调 pH7.5, 过滤, 在 0.1MP/cm<sup>2</sup> 压力下超滤, 超滤膜分子量截留值为 6000 - 20000, 将超滤液用浓盐酸调 pH1.0, 静置过滤, 沉淀用蒸馏水洗涤 3 次, 抽滤, 干燥, 得黄芩总甙 70g。

将上述黄芩总甙用乙醇重结晶, 得黄芩甙 58g。

将所述的黄芩总甙或黄芩甙在无菌条件下用注射用水混悬, 调 pH7.0-8.0, 过滤、浓缩、干燥, 或将浓缩液倾入乙醇中使沉淀, 将沉淀

WO 97/25054

P.T/CN97/00001

干燥, 即得注射用黄芩总甙或黄芩甙。

#### 实施例 2 制备金银花总有机酸

取金银花药材或金银花叶 1000g, 用 12 倍量的 60 % 乙醇提取 2 - 4 次, 减压回收溶剂, 加水制成含药材 100 % 的水溶液, 然后用等量正丁醇萃取, 从萃取液回收溶剂, 干燥即得金银花总有机酸 76g。

从正丁醇萃取液回收溶剂至含药材量 100 %, 用等量 5 % 碳酸氢钠水溶液萃取 3 次, 碱水液调 pH6.0-7.0, 滴加 3 % 的明胶液使鞣质沉淀完全, 静止, 过滤, 浓缩, 干燥, 即得除去鞣质及溶血性皂甙的总有机酸 55g; 或

取金银花药材或金银花叶 1000g, 用 12 倍量的 60 % 乙醇提取 2 - 4 次, 减压回收溶剂, 用大孔吸附树脂吸附, 用蒸馏水洗去杂质后, 用乙醇洗脱, 即得除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机 85g。

将上述金银花总有机酸 10g 加至 1000g 硅胶 G 柱上, 用甲醇: 氯仿 1: 1 洗脱, 得到绿原酸 0.2g, 二咖啡酰奎宁酸 0.1g。

#### 实施例 3 制备连翘总甙

取连翘药材或连翘叶 1000g, 用 10 倍量的 70 % 乙醇提取 2 - 4 次, 合并提取液, 减压回收溶剂, 制成含药材 100 % 的提取物水溶液, 然后用等量正丁醇萃取, 从萃取液回收溶剂, 浓缩, 干燥即得连翘总甙 120g。

将上述连翘总甙用水溶解, 滴加 3 % 的明胶液使鞣质沉淀完全, 静止, 过滤, 滤液滴加饱和的胆甾醇乙醇液使皂甙沉淀完全, 过滤, 滤液浓缩, 干燥即得精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙 95g; 或

将上述连翘总甙 10g 用水溶解, 用大孔吸附树脂 800g 吸附, 用乙醇洗脱, 即得精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙 6g。将该品用等量硅胶拌匀, 加于 600g 硅胶 G 柱上, 用乙酸乙酯 - 丁酮 - 甲酸 - 水 5: 3: 1: 1 洗脱, 得连翘酯甙 0.2g。

#### 实施例 4 气雾剂及制备方法

黄芩总甙 200g

连翘总甙 220g

金银花总有机酸 180g

司盘 85 500g

油酸乙酯 500g

二氯二氧甲烷 适量

制成 1000 瓶, 每瓶 14g

WO 97/25054

CT/CN97/00001

制法：按处方量将黄芩总甙、金银花总有机酸、连翘总甙粉碎，过 80 - 120 目筛，然后与司盘 85、油酸乙酯混匀，研成糊状，逐渐加至胶体磨中，以 1200rpm 研至粒径为 10nm，置容器中，加阀门，封帽，压入二氯二氟甲烷至每瓶 14 克，摇匀，即得气雾剂。

实施例 5 栓剂及制备方法

黄芩总甙 180g                      连翘总甙 320g  
金银花总有机酸 250g  
混合脂肪酸甘油酯（34 型） 750g

制成 1000 枚，每枚 1.5g

制法：按处方量将黄芩总甙、金银花总有机酸、连翘总甙粉碎，过 80 - 120 目筛，混匀，加入已加热熔化的栓剂基质中，搅拌均匀，注入栓模中，冷却、切割、包装、即成栓剂。

实施例 6 含片及制备方法

黄芩总甙 18g    连翘总甙 24g    金银花总有机酸 18g  
环糊精 90g    糖粉 450g    薄荷脑 3g  
冰片 1g    硬脂酸镁 6g

制成 1000 片，每片 0.6g

制法：将黄芩总甙和环糊精包裹，与连翘总甙、金银花总有机酸、糖粉混合均匀，制成颗粒，喷入薄荷脑、冰片的乙醇液，加入硬脂酸镁，混匀，压片，即得含片。

实施例 7 胶囊剂及制备方法

黄芩总甙 18g                      连翘总甙 9g  
金银花总有机酸 200g    丙烯酸树脂 适量

制成 1000 粒，每粒 0.25g

制法：连翘总甙、金银花总有机酸分别用干法制成颗粒，用丙烯酸树脂包薄膜衣，并分别着不同颜色，与黄芩总甙颗粒混合，装入空胶囊中即得。

实施例 8 颗粒剂及制备方法

黄芩总甙 110g                      连翘总甙 190g  
金银花总有机酸 4g                      环糊精 690g

WO 97/25054

PCT/CN97/00001

甜菊甙 6g

制成 1000g, 每袋 4g

制法: 将黄芩总甙 110g 用 690g 环糊精包裹, 与连翘总甙、金银花总有机酸、甜菊甙混合均匀, 制成颗粒。

实施例 9 水针剂、粉针剂及制备方法

黄芩总甙 18g 连翘总甙 29g

金银花总有机酸 22g

制成 1000ml 或 100 支 (粉针剂)

制法: 将金银花总有机酸及连翘总甙用注射用水溶解, 调 pH5.0-7.0, 过滤, 滴加 3% 的明胶液使鞣质沉淀完全, 静置, 过滤, 滤液滴加饱和的胆甾醇乙醇液使皂甙沉淀完全, 过滤, 滤液加入黄芩总甙使混悬, 用碳酸氢钠-碳酸钠液调 pH6.5-7.5 使溶解, 经加热、冷藏、过滤、超滤等处理后, 灌封, 灭菌, 即得注射液; 或浓缩, 干燥, 无菌分装, 即得粉针剂。

实施例 10 水针剂、粉针剂及制备方法

黄芩总甙 15g

除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙 21g

除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸 19g

制成 100 支

制法: 按处方量将精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙、精制的除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸用注射用水溶解, 加入黄芩总甙使混悬, 滴加碳酸氢钠-碳酸钠调 pH7.0-7.5 使溶解, 经加热、冷藏、过滤或超过滤处理后, 灌封, 灭菌, 即得注射液; 或浓缩, 干燥, 无菌分装, 即得粉针剂。

实施例 11 粉针剂及制备方法

黄芩总甙 15g

除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙 21g

除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸 19g

制成 100 支

制法: 按处方量将黄芩总甙混悬于蒸馏水中, 用 40% 的氢氧化钠



WO 97/25054

CT/CN97/00001

溶液调 pH7.0-8.0，浓缩，干燥，或加入乙醇，使黄芩甙钠盐沉淀，滤除沉淀，干燥，粉碎，即得注射用黄芩总甙盐原料；将精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙、精制的除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸用注射用水溶解，滴加碳酸氢钠-碳酸钠调 pH7.0 使溶解，经加热、冷藏、过滤或超过滤处理后，浓缩，干燥，粉碎，在无菌条件下分装于灭菌容器内，再装入无菌的注射用黄芩总甙盐，封口，即得粉针剂；

或将上述三种成分分别测定含量，在无菌条件下混合后无菌分装，封口，即得粉针剂。

#### 实施例 12 水针剂、粉针剂及制备方法

黄芩甙 150g                      连翘酯甙 200g  
绿原酸 150g                    二咖啡酰奎宁酸 25g

制成 1000 支

制法：按处方量将黄芩甙混悬于蒸馏水中，用 40 % 的氢氧化钠溶液调 pH7.0-8.0，浓缩，干燥，或加入乙醇，使黄芩甙钠盐沉淀，滤取沉淀，干燥，粉碎，即得注射用黄芩甙盐原料；分别将绿原酸、二咖啡酰奎宁酸及连翘酯甙用注射用水溶解，过滤，滤液滴加碳酸氢钠碱液调 pH6.5-7.5，过滤，浓缩，干燥，粉碎，在无菌条件下分装于安瓶内，然后装入黄芩甙盐，封口，即得粉针剂。

#### 实施例 13 口服液及制备方法

黄芩总甙 200g                      连翘总甙 0.8g  
金银花总有机酸 80g      白砂糖      80g  
碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液 适量

制成 1000ml

制法：按处方量将连翘总甙、金银花总有机酸、黄芩总甙用缓冲液溶解，过滤、灌封、灭菌、即得口服液。

#### 实施例 14 水针剂及制备方法

注射用黄芩总甙 200g  
除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙 3.7g  
制成 1000ml

制法：将除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙用注射用水溶解，加入

WO 97/25054

PCT/CN97/00001

注射用黄芩总甙，用碳酸氢钠溶液调 pH6.5-7.5，经加热，冷藏等常规处理后，灌封，灭菌，即得水针剂。

#### 实施例 15 粉针剂及制备方法

注射用黄芩总甙 3.7g

除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙 200g

制成 100 支

制法：按处方量将精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙用注射用水溶解，滴加碳酸氢钠溶液调 pH6.5-7.5，经常规处理后，干燥，粉碎，在无菌条件下分装于灭菌容器内，再装入注射用黄芩总甙，封口，即得粉针剂。

#### 实施例 16 粉针剂及制备方法

注射用黄芩总甙 200g

除去鞣质及溶血性皂甙的连翘酯甙 300g

制成 100 支

制法：按处方量将精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙用注射用水溶解，滴加碳酸氢钠溶液调 pH6.5-7.5，经常规处理后，干燥，粉碎，在无菌条件下分装于灭菌容器内，再装入注射用黄芩总甙，封口，即得粉针剂。

本发明的药物组合物经药理学试验证明，抗菌作用优于双黄连制剂，抗合胞病毒作用与双黄连制剂相似，试验结果如下：

#### 1、抗菌作用：

试管内抗菌试验证明，本发明所述的组合物具有较强的抗菌作用，对链球菌 A 群、肺炎双球菌、流感杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌抗菌作用比双黄连制剂高 1 - 2 个稀释度。实验结果见表 1、2。

表 1 双黄连制剂抗菌试验结果

试管编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
稀释度	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	0
葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
链球菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
肺炎球菌	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

WO 97/25054

LT/CN97/00001

白喉杆菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
流感杆菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
大肠杆菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
绿脓杆菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
芽孢杆菌	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
痢疾杆菌	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

表2 本发明药物组合物抗菌实验结果

试管编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
稀释度	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	0
葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
链球菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
肺炎球菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
白喉杆菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
流感杆菌	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
大肠杆菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
绿脓杆菌	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
芽孢杆菌	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
痢疾杆菌	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

## 2、抗病毒作用:

用细胞组织培养法观察其抗呼吸道合胞病毒的作用, 结果证明, 本发明所述的药物组合物具有显著的抗病毒作用, 其作用强度与双黄连制剂相似。结果见表3。

表3 抗合胞病毒作用实验观察

稀释度		$10^{-1}$	$10^{-2}$	$500 \times 10^{-3}$	$5 \text{ 仟} \times 10^{-4}$	$5 \text{ 万} \times$	空白
病变	双黄连制剂	100%	25%	-	-	-	-
	本发明	100%	25%	-	-	-	-
程度	对照组	75%	75%	75%	50%	50%	25%

3、含有黄芩总甙及连翘总甙, 不含金银花总有机酸的药物组合物抗菌作用稍有减弱, 其中对白喉杆菌、芽孢杆菌的抗菌作用点含有金银

WO 97/25054

PCT/CN97/00001

花总有机酸的药物组合物相似，对其它菌株的抗菌作用低一个稀释度；  
抗合胞病毒作用相近。

WO 97/25054

CT/CN97/00001

## 权 利 要 求

1. 一种抗菌抗病毒药物组合物,该组合物含有0.02-98.18%从黄芩中提取的黄芩总甙,0.02-98.18%从连翘或连翘叶中提取的连翘总甙,选择性地含有0.40-88.18%从金银花或金银花叶中提取的金银花总有机酸作为活性成分,以及选择性地含有药用赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的抗菌抗病毒药物组合物,其特征在于所述的活性成分中,制备口服制剂、栓剂、气雾剂时,黄芩总甙中含黄芩甙>70%,连翘总甙中含连翘酯甙>10%,金银花总有机酸中含绿原酸>10%;制备注射剂时,黄芩总甙中含黄芩甙>86%,连翘总甙中含连翘酯甙>25%,金银花总有机酸中含绿原酸>25%。

3. 制备如权利要求1或2所述的抗菌抗病毒药物组合物的方法,该方法包括下列步骤:

(i) 制备活性成分:

(a) 制备黄芩总甙:按常规方法从黄芩制备口服用的黄芩总甙或黄芩甙;或再将所得黄芩总甙或黄芩甙在无菌条件下用注射用水混悬,调pH7.0-8.0,过滤、浓缩、干燥;或将浓缩液倾入乙醇中使沉淀,将沉淀干燥,即得注射用黄芩总甙或黄芩甙;

(b) 制备连翘总甙:

取连翘或连翘叶,按常规方法提取,浓缩后用正丁醇等有机溶剂萃取,经常规处理得口服剂、气雾剂、栓剂等用连翘总甙;将上述连翘总甙用水溶解,滴加1-15%明胶液、蛋清液或其它沉淀剂使鞣质沉淀完全,静置,过滤,滤液滴加饱和的胆甾醇乙醇液或其它沉淀剂使皂甙沉淀完全,经常规处理,即得精制的除去鞣质及溶血性皂甙的连翘总甙;

或者,取连翘或连翘叶,按常规方法提取,提取液用聚酰胺、大孔吸附树脂、硅胶等吸附剂吸附,洗去杂质后,用水、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等溶剂洗脱,即得除去鞣质及溶血性皂甙的连翘酯甙;

需要的话,(c) 制备金银花总有机酸:

取金银花或叶,按常规方法提取,浓缩后用正丁醇等有机溶剂萃

WO 97/25054

PCT/CN97/00001

取，经常规处理，即得口服制剂、气雾剂、栓剂用原料；上述正丁醇萃取液用碳酸氢钠-磷酸氢钠或 pH7.0~8.0 的缓冲液萃取，萃取液调 pH5.0~7.0，滴加 1 - 15 % 的明胶液、蛋清液或其它沉淀剂使鞣质沉淀完全，经常规处理，即得除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸；

或者，取金银花或叶，按常规方法提取，提取液用聚酰胺、大孔吸附树脂、硅胶等吸附剂吸附，洗去杂质后，用水、碱水、乙醇、丙酮等溶剂洗脱，即得除去鞣质及溶血性皂甙的金银花总有机酸；

需要的话，(ii) 将上述活性成分与赋形剂混合。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 97/00001

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>8</sup> A61K 35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>8</sup> A61K 35/78

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent Applications published or Announced since 1985 and Chinese Non-Patent Documents

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JOPAL, WPI, CNPAT/ABSDA, CAPS, ESPACC, ACCESS, PCB, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN. A. 1090185 (the Fourth Pharmaceutical Factory of Traditional Chinese Medicine in HAERBIN) 03. August. 1991(03. 08. 91) Page 2~3	1.2.3
X	CN. A. 1089848 (the Fourth Pharmaceutical Factory of Traditional Chinese Medicine in HAERBIN) 27. July. 1994(27. 07. 94) Page 2	1.2.3
X	CN.A.1090487(Chong Fanzi) 10. August. 1994(10. 08. 94) Page 2~3	
X	CN.A.1039725(Hei Long Jiang Academy of Traditional Chinese Medicine) 21. Ferbaray. 1990(21. 02. 90) Page 3~4	1.2.3
A	CN.A.1091660(the Pharmaceutical Factory of Lu Zhou college of Medical Science) 07. September. 1994(07. 09. 94) Page 2~4	1.2.3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\* "E" earlier document but published on or after the international filing date

\* "L" document which may throw doubts on priority claims(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\* "&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08. April. 1997(08. 04. 97)

Date of mailing of the international search report

17 APR 1997 (17. 04. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Chinese Patent Office, 6 Xitucheng Rd. Jimen Bridge,  
Haidian District, 100088 Beijing, China

Authorized officer

Facsimile No. (86-010)62019451

Telephone No. 62093718

Form PCT/ISA/210(second sheet)(July 1992)

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 97/00001

A. 主题的分类 IPC A61K 35/78		
按照国际专利分类表 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献 (标明分类体系和分类号) IPC A61K 35/78		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 自 1985 年以来从中国专利局公布的专利申请和公告的专利以及中国出版的专利文献		
在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词) JOPAL, WPI, CNPAT/ABSDA, CAPS, ESPACC, ACCESS, PCU, PAJ		
C. 相关文件		
序 号	引用文件, 必要时, 包括相关检索的说明	相关的权利要求编号
X	CN. A. 1090185 (哈尔滨中药四厂) 03. 8 月, 1994 (03. 08. 94) 第 2~3 页;	1. 2. 3
X	CN. A. 1089848 (哈尔滨中药四厂) 27. 7 月, 1994 (27. 07. 94) 第 2 页;	1. 2. 3
X	CN. A. 1090487 (丛紫溪) 10. 8 月, 1994 (10. 08. 94) 第 2~3 页	1. 2. 3
X	CN. A. 1039725 (黑龙江省中医研究院) 21. 2 月, 1990 (21. 02. 90) 第 3~4 页;	1. 2. 3
A	CN. A. 1091660 (泸州医学院制药厂) 07. 9 月, 1994 (07. 09. 94) 第 2~14 页;	1. 2. 3
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的专用类型: "A" 明确表示了一种现有技术, 不认为是特别相关的文件 "E" 在先文件, 但是在国际申请日的同一日或之后公布的 "L" 对优先权要求可能产生怀疑或者用来确定另一篇引用文件的公布日期或其它特殊理由而引用的文件 (如详细说明) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其它手段的文件 "P" 在国际申请日之前但迟于所要求的优先权日公布的文件 "T" 在国际申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理 "X" 特别相关的文件: 当该文件被单独使用时, 要求保护的发明不能认为是新颖的或不能认为具有创造性 "Y" 特别相关的文件: 当该文件与其它一篇或多篇这类文件结合在一起, 这种结合对本领域技术人员是显而易见的, 要求保护的发明不能认为具有创造性 "&" 同族专利成员的文件		
国际检索实际完成的日期 08. 4 月, 1997 (08. 04. 97)		国际检索报告邮寄日期 17. 4 月 1997 (17. 04. 97)
中国专利局 100088 中国北京市海淀区前门桥西土城路 6 号 传真号: (86-10) 62019451		授权官员 电话号码: (86-10) 62093734

PCT/ISA/210 表 (第 2 页) (7. 1992)